Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Blut- und Pflanzenfarbstoffen auf die Wundheilung

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor med. dent.
der Universität Bern

vorgelegt von

A. Gentinetta, Zahnarzt in Brig

1943
Buchdruckerei Tscherrig, Tröndle & Co., Brig

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Blut- und Pflanzenfarbstoffen auf die Wundheilung

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor med. dent.
der Universität Bern

vorgelegt von

Amedeo Gentinetta, Zahnarzt in Brig

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Der Dekan der med. Fakultät:
Prof. Dr. A. v. Muralt

Bern, den 7. Juli 1943.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0075

Bei den Untersuchungen, die Bürgi und seine Mitarbeiter über die wundheilende Wirkung von porphyrinartig gebauten Substanzen ausgeführt haben, musste auffallen, dass das magnesiumfreie Phaeophytin, das sich vom eigentlichen Chlorophyll tatsächlich nur durch das Wegfallen des Mg im Kern unterscheidet, keine Wirkung mehr zeigte, während man in der Reihe der Blutfarbstoffe bis zum Bilirubin hinuntergehen konnte, ohne dass die das Wachstum der Gewebe erregende Eigenschaft weggefallen wäre. Am auffallendsten war dieser Unterschied bei der Verwendung von Bilirubin, dem ja nicht nur das Eisen fehlt, sondern bei dem der Tetrapyrrolring in eine Tetrapyrrolkette umgewandelt ist. Eine neue Versuchsreihe über die Wirkung von Phaeophytin kam wiederum zu dem gleichen negativen Resultat, und ich habe mich nun, einer Anregung Bürgi's folgend, mit der Aufgabe beschäftigt, die Wirkung des Haematoporphyrins, das eisenfrei ist, aber den Tetrapyrrolring noch enthält, sowie die des Bilirubins nochmals nachzuprüfen. Meine Ergebnisse waren die folgenden:

Methodik:

Die Versuche für die wundheilende Wirkung der Porphyrolsalbe mit den Zusätzen von Haemoglobin und Haematoporphyrin, sowie Bilirubin wurden in folgender Weise durchgeführt:

Dem mit Aether narkotisierten Kaninchen wurden rechts und links der Wirbelsäule die Haare entfernt, mit einem Glaszylinder zwei kreisrunde Stellen markiert und längs dieser Linien die Haut mit dem Fettgewebe bis auf die Fascie der Muskulatur weggeschnitten. Das operative Vorgehen machte keinen Anspruch auf Sterilität und Asepsis.

Die Wundversorgung geschah mit Gazestücken, die mit einer dicken Schicht der Salben bedeckt wurden. Mit Leukoplast und einem soliden zirkulären Verband mittelst einer elastischen Binde wurde ein Abreissen sowie ein Ablecken der Wunde durch die Tiere verhütet.

Die Versuche wurden meist in der Weise angeordnet, dass bei jedem Versuchstier eine Wunde mit der Salbengrundlage, die andere mit der auf ihre Wirksamkeit zu prüfenden Substanz versehen wurde.

Die Wirkungen des Blutfarbstoffs und seiner Derivate sowie des Chlorophylls und des Chlorophyllins sind sowohl auf dem pharmakologischen Institute Berns wie auch in verschiedenen Kliniken ausreichend untersucht worden, und zwar von einer grösseren Zahl von Mitarbeitern Bürgi's. Sie wurden in extenso von S. Bürgi [1]) publiziert.

Bis jetzt wurden gegen 200 Versuche durchgeführt. Eine eventuelle Mitwirkung der Salbengrundlagen wurde eingehend in Betracht gezogen; diese Mitwirkung ist aber ausserordentlich gering. Abgesehen von den schon in der Einleitung kurz erwähnten Resultaten ist hervorzuheben, dass sich Vitamin A als wenig, Vitamin C (Xantophill und Laktophyll) als unwirksam erwiesen haben. Inzwischen erschienen dann auch Publikationen aus Kliniken, so die von *Boehringer* aus der chirurgischen Klinik in Bern, sowie die von *Saegesser.* Aus beiden Publikationen geht die Ueberlegenheit der Porphyrinwirkung auf die Granulation und teilweise auch auf die Epithelisierung von Wunden klar hervor. In der Arbeit von S. Bürgi wird die Methode der experimentellen Untersuchungen, die immer eine ähnliche war, wie die von mir angegebene, einer eingehenden Kritik unterzogen. Ihre Brauchbarkeit wird allerdings nicht bestritten, wohl aber darauf aufmerksam gemacht, dass es sich bei den Experimenten um frisch gesetzte Wunden handelte, die von sich auch zu heilen pflegen und bei denen die besondere Wirksamkeit irgendeines zugesetzten Stoffes nur aus der grösseren Geschwindigkeit der Heilung und aus der schöneren Vernarbung geschlossen werden kann. Eine gewisse Gefahr ist auch durch die Infektionsmöglichkeit geschaffen. Der Zusatz eines Antisepticums wurde in den Experimenten absichtlich vermieden, um dem eventuellen Vorwurf, dass die günstige Wirkung auf das Antisepticum zurückzuführen sei, zu begegnen. Ich hatte in einer grösseren Serie von Experimenten, die ich zuerst ausführte, gute Gelegenheit zu sehen, was die Infektion ausmachen konnte. Ich untersuchte nämlich zuerst eine Reihe von Salben, welche Chlorophyll und Blutfarbsotff enthielten, aber nicht aseptisch gehalten waren, wobei dann bei Verwendung des eiweisshaltigen Haemoglobins Fäulnis-

---

[1]) Ueber die wundheilende Wirkung der Blattgrün- und Blutfarbstoffe. Z'schr. f. d. ges. exp. Medizin, Bd. 110, S. 259—272.

prozesse entstunden. Ich habe solche Salben in 16 Versuchen verwendet und dabei jedesmal gesehen, dass durch sie trotz ihres Gehaltes an Porphyrin der Zustand der Wunde infolge starker Infektion sich verschlechterte. Das Chlorophyll hat allerdings eine gewisse bakteriostatische Wirkung, die des genaueren durch *Hallauer und seine Schüler*[1]) geprüft worden ist. Sie ist aber nicht ausreichend, um Fäulnisprozesse zu verhindern und die Angaben, die *Gruskin*[2]) in Amerika gemacht hat, nach denen man annehmen müsste, dass das Chlorophyll eines der besten äusseren und inneren Desinfektionsmittel darstelle, sind nicht nur übertrieben, sondern beinahe restlos falsch. Es hat keinen Wert, meine Untersuchungen hier in extenso zu publizieren; sie ergeben jedesmal dasselbe Bild: Die mit der faulenden Salbe bedeckte Wunde fing an zu eitern und heilte dann schlechter als die mit einer reinen Salbengrundlage bedeckte.

Ich habe im ganzen 12 solche Versuche ausgeführt und jedesmal die gleichen Resulate erhalten. Dass es in der humanen Therapie oft gelingt, Paneritien ohne weitere Desinfektion mit Porphyrol zu heilen, wie das namentlich aus der Arbeit von *Saegesser*[3]) hervorgeht, kann ja wegen der bakteriostatischen Wirkung des Blattgrüns nicht wundern, jedenfalls aber muss in erster Linie dafür gesorgt sein, dass die Salbe selbst keimfrei ist.

Ich habe bei Verwendung von Hämatoporphyrin an Stelle von Hämoglobin und Chlorophyll zunächst ähnliche Resultate mit infizierten Salben erhalten. Dann prüfte ich die Wirkung dieses Abbauproduktes des Blutfarbstoffes, das bekanntlich eisenfrei ist, bei Verwendung von sterilen Produkten. Auch über diese Frage habe ich 12 Versuche vorgenommen. Sie beweisen einwandfrei, dass auch dem Hämatoporphyrin, wie das schon aus früheren Experimenten des pharmakologischen Institutes in Bern hervorgeht, eine wachstumsfördernde Eigenschaft auf Wunden zukommt, die nicht geringer zu sein scheint, als die auf Hämoglobin erfolgende.

---

[1]) Harnisch O. Ueber die Wirkung von Chlorophyll auf Bakterien, insbesondere haemoglobinophile Bacillen. Diss. 1942.

[2]) Amer. J. Surg. N. s. *49*, 49 (1940).

[3]) „Erfahrungen mit der Chlorophyllsalbe Bürgi", Praxis Nr. 30 vom 23. Juli 1942.

Zur Illustration lasse ich hier das eine Versuchsprotokoll folgen:

Tier Nr. 20

Wunde l. mit einer 0,5 % Hämatoporphyrin enthaltenden Salbe bedeckt.

Wunde r. mit Salbengrundlage allein.

Nach 4 Tagen ist die Wunde l. trocken, gewulstete Ränder, deutliche nach der Mitte hinziehende Granulationen.

Die r. Wunde weit offen, Wundränder mit dem Unterhautzellgewebe verwachsen. Die Ränder leicht gewulstet.

Nach 6 Tagen Wunde l. verwachsen, Wunde r. jetzt spärliche Granulationen.

Die andern Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Mein Hauptinteresse wendete sich der Bilirubinwirkung zu. Schon in der Einleitung habe ich erwähnt, dass Bilirubin eine Tetrapyrrolkette aber keinen Tetrapyrrolring mehr besitzt, ferner, dass es eisenfrei ist.

Meine Versuchsergebnisse waren die folgenden:

Tier Nr. 10. Gewicht: 2,500 kg. Dat. d. Op. 5. Dez. 1942

Protokoll 1
Dat. 12. Dez. 1942

Wunde l.: Salbengrundlage.

Wunde r.: Bilirubin-Salbe 0,25 %.

Wunde l.: Die Wundränder sind leicht gewulstet. Die Wundgrösse 12/15 mm. Rings um die Wundränder bildet sich ein Granulationsgewebe, das sich etwas von den Wundrändern erhöht.

Wunde r.: Wundgrösse 13/14 mm. Die Wunde ist trocken und mit dem Unterhautzellgewebe verwachsen. Vom kranialen Teil her ziehen sich dicke Granulationsstränge gegen die Mitte zu. Auch die Wundränder sind mit feinen Granulationssträngen durchzogen. Diese Wunde scheint eine bessere Heilungstendenz aufzuweisen als die Wunde links.

Protokoll 2
Dat. 19. Dez. 1942

Wunde l.: Wundgrösse 6/8 mm. Sie ist bis auf eine kleine Stelle mit einem trockenen Schorf überzogen. Aus dieser Stelle lässt sich ein Exsudat herausdrücken.

Wunde r.: Die Wunde ist vollständig verwachsen und es ist auch keine Schorfbildung mehr sichtbar. Versuch abgebrochen.

Tier Nr. 11. Gewicht: 2,800 kg. Dat. d. Op. 5. Dez. 1942

Protokoll 1

Wunde l.: Bilirubin-Salbe 0,25 %.

Wunde r.: Salbengrundlage.

12. Dez. 1942 *Wunde l.:* Wundgrösse 16/16 mm. Die Wunde ist feucht und mit einem leichten, rotbraunen Schorf bedeckt. Dem Wundrand entlang sind kleine Granulationsstränge. Der Wundgrund ist blutig.

Wunde r.: Die Wundränder sind leicht gewulstet und mit dem Unterhautzellgewebe verwachsen.

Protokoll 2
Dat. 19. Dez. 1942

Wunde l.: Wundgrösse 4/7 mm. Die Wunde ist mit einem Schorf überzogen, ist trocken, sozusagen verwachsen.

Wunde r.: Wundgrösse 6/8 mm. Ueber der Wunde liegt ein Schorf, sie ist trocken und die Heilungstendenz gegenüber links etwas zurück.
Versuch abgebrochen.

Tier Nr. 12. Gewicht: 2,6 kg. Dat. d. Op. 5. Dez. 1942

Protokoll 1 *Wunde l.:* Bilirubin-Salbe 0,25 %.

12. Dez. 1942 *Wunde r.:* Salbengrundlage.

Wunde l.: Wundgrösse 14/16 mm. Die Wunde ist trocken. Vom kranialen Teil her ziehen sich dicke Granulationsstränge gegen die Mitte. Die Wundränder sind leicht gewulstet und mit dem Unterhautzellgewebe verwachsen. Es zeigt sich eine deutliche Epithelisierung.

Wunde r.: Wundgrösse 15/18 mm. Die Wundränder sind gewulstet. In der Mitte bildet sich ein Granulationsgewebe, das sich von den Wundrändern etwas abhebt. Diese Wunde ist gegenüber links etwas im Rückstand.

Protokoll 2
19. Dez. 1942

Wunde l.: Die Wunde ist bis auf 5 mm zusammengewachsen. Der Rest mit einem Schorf bedeckt, der trocken ist. Die Wunde scheint verwachsen zu sein.

Wunde r.: Wundgrösse 5/8 mm. Ueber dem restlichen Teil der Wunde liegt ein trockener Schorf. Rings um diesen Schorf ist die Oberfläche oedematös. Auf Druck reagiert das Tier sehr stark. Es entleert sich jedoch nichts aus der Wunde. Versuch abgebrochen.

Tier Nr. 13. Gewicht: 2,3 kg. Dat. d. Op. 5. Dez. 1942

Wunde r.: Bilirubin-Salbe 0,25 %.

Wunde l.: Salbengrundlage.

Protokoll 1
12. Dez. 1942

Wunde l.: Wundgrösse 13/16 mm. Die Wundränder sind leicht gewulstet. Die Wunde ist etwas feucht und von der Mitte aus ziehen feine Granulationsgewebe gegen die Wundränder. Der kaudale Teil der Wunde ist nicht verwachsen, eine tiefe Tasche ist noch sichtbar. Der kraniale Teil der Wunde ist mit dem Unterhautzellgewebe verwachsen.

Wunde r.: Wundgrösse 12/13 mm. Die Wunde ist trocken und die Wundränder leicht gewulstet. Die Verwachsung mit dem Unterhautzellgewebe ist vollständig. Diese Wunde zeigt eine fortgeschrittenere Heilungstendenz als die Wunde links.

Protokoll 2
12. Dez. 1942

Beide Wunden sind vollständig verwachsen. Der Versuch ist abgebrochen.

Diese Versuche mit der Bilirubin-Salbe zeigten eine rasche Heilungstendenz und es konnte bereits innert acht Tagen eine sehr schöne Granulierung beobachtet werden. Die Wunden, die mit dieser Bilirubin-Salbe versehen wurden, zeigten gegenüber der Salbengrundlage fortgeschrittenere Heilungstendenz. Sowohl was Epithelisierung, Wulstbildung und Verschieblichkeit auf der Unterlage anbelangt, zeigten diese Versuche sehr schöne Resultate, sodass innerhalb kurzer Zeit die Wunden verheilt waren.

Wir stehen also hier vor der eigentümlichen Tatsache, dass die Umwandlung des Tetrapyrrolringes in eine Kette die Wirkung der Blutfarbstoffe auf das Wachstum von Wunden nicht aufgehoben hat und ebensowenig das Fehlen des Eisens, während die Entfernung des Magnesiums aus dem Ringe des Chlorophylls genügt, um den entstehenden Körper, also das Phaeophytin unwirksam zu machen. An diesen Resultaten ist kaum mehr zu zweifeln, da sie jetzt von mehreren Laboranten des pharmakologischen Institutes festgestellt worden sind. Ich wage nicht zu beurteilen, ob die Wirkung des Bilirubins doch etwas schwächer ist als die des unversehrten Hämoglobins, denn zur Klarlegung feinerer Unterschiede eignet sich diese einfache Methode wohl kaum. Die gleiche Frage an einem noch grösseren Material zu prüfen, um die Bedeutung der Streuung gänzlich auszuschalten, bzw. auf ihr richtiges Mass zurückzuführen, wäre wohl empfehlenswert. Da aber schon viele andere, ähnliche Ergebnisse vorliegen, glaubte ich, meine Versuche vorläufig abschliessen zu können. Es ist ja keineswegs wahrscheinlich, dass man durch ein weiteres Verfolgen meiner Ergebnisse zu prinzipiell andern Resultaten kommen würde. Eine Deutung ist allerdings schwer, vorläufig sogar unmöglich. Dass die Porphyrinringe, geladen mit einem Metall, besondere Wirsamkeit haben, ist ohne weiteres verständlich; da sie aber ohne Magnesium unwirksam und ohne Eisen dagegen wirksam bleiben, ist jedenfalls sonderbar. Man müsste tatsächlich an ein Mitwirken von Nebengruppen denken, was berechtigt ist, aber vorläufig keine weitere Klarheit verschaffen kann. Die Resultate meiner Arbeit können in die folgenden Sätze zusammengefasst werden:

1. Die zur Wundheilung verwendeten Porphyrinsalben müssen aseptisch gehalten werden, da die Porphyrine an sich nicht stark genug

desinfizieren, um die Wundheilung noch weiter fördern zu können. Dieses Resultat steht in einem ganz schroffen Gegensatze zu den von Gruskin gemachten Angaben, wohl aber steht es im Einklang mit der Beobachtung, dass infizierte Wunden durch Porphyrine schlechter geheilt werden als nicht infizierte und mit der Feststellung Hallauers, dass eine bakteriostatische Kraft speziell für das Chlrophyll zwar nachgewiesen, dass sie aber relativ gering ist.

2. Haemotoporphyrin, ein eisenfreies Hämoglobin-Derivat, hat seine wundheilenden Eigenschaften beibehalten.

3. Auch das Bilirubin, in welchem die Pyrrole nur noch kettenförmig miteinander verbunden sind, zeigt eine deutliche die Granulation und teilweise auch die Epithelisierung fördernde Kraft.

Herrn Prof. Dr. E. BÜRGI

möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die tatkräftige Hilfe und Zuvorkommenheit meinen herzlichsten Dank aussprechen.